

Perbandingan antara Klasifikasi Jepang dan Sistem TNM dalam Menentukan Stadium Keganasan Sigmoid dan Rektum di RSCM-RSF (Laporan Pendahuluan)

¹Yusak Kristianto, ¹Agi Satria Putranto, ¹Rofi Y. Saunar, ²Diah Rini Handjari, ¹Grace Wangge

¹Departemen Ilmu Bedah, ²Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Metastasis kelejar getah bening (KGB) pada keganasan kolorektal merupakan penentu independen faktor prognosis dan tatalaksana lanjutan. Saat ini sistem baku penentuan stadium keganasan kolorektal adalah menurut sistem TNM dengan melihat jumlah KGB yang positif anak sebar. Klasifikasi Jepang (KJ) menentukan stadium keganasan kolorektal dengan melihat distribusi metastasis KGB (parakolika/pararektal, *intermediate*, dan pangkal arteri mesenterika) tanpa melihat jumlah KGB nya.

Metode

Studi pendahuluan ini melakukan analisis terhadap 15 pasien keganasan sigmoid dan rektum yang menjalani pembedahan di RSCM dan RSUP Fatmawati periode September-Oktober 2015. Dilakukan penilaian histopatologi terhadap spesimen tumor, aspek yang dinilai adalah jumlah KGB yang positif anak sebar dan distribusi metastasis KGB. Berdasarkan hasil tersebut dilakukan penentuan stadium menurut sistem TNM dan Klasifikasi Jepang serta dilakukan analisis kesesuaian.

Hasil

Didapatkan ≥ 12 KGB dari semua sampel. Menurut sistem TNM terdapat 7 pasien stadium II, 3 pasien stadium III-b dan 5 pasien stadium III-c, sedangkan pada Klasifikasi Jepang terdapat 7 pasien stadium II, 1 pasien stadium IIIa dan 7 pasien stadium III-b. Kecocokan antara kedua sistem klasifikasi dalam mendapatkan stadium II adalah 46,67%. Penentuan stadium III-a (KJ) dan stadium IIIa-b (TNM) dengan kecocokan sebesar 6,7%. Kecocokan sebesar 13,3% dalam menentukan stadium III-b (KJ) dan stadium III-c (TNM). Analisis kesesuaian terhadap kedua sistem klasifikasi, didapatkan nilai Kappa sebesar 49,3% (kategori sedang) dengan *P value*: 0,04.

Kesimpulan

Pada studi pendahuluan ini didapatkan tingkat kesesuaian antara kedua sistem klasifikasi dalam menentukan stadium keganasan sigmoid dan rektum dengan kategori sedang. Klasifikasi Jepang dapat dijadikan salah satu pertimbangan. Diperlukan sampel yang lebih besar untuk meningkatkan akurasi tingkat kesesuaian.

Kata kunci: klasifikasi Jepang, metastasis KGB kolorektal, sistem TNM.

ABSTRACT

Background

Lymph node metastasis of colorectal cancer is an independent prognostic factor and guidance for adjuvant therapy. TNM staging system has been used widely and became the gold standart for colorectal cancer staging nowadays. TNM staging system classified cancer staging based on numbers of positive lymph node metastasis, whether Japanese Classification based on distribution of lymph node metastasis (paracolic/rectal, intermediate, root of mesenteric artery)

Methods

This preliminary study analyzed 15 patients of sigmoid and rectal cancer underwent surgery at Cipto Mangunkusumo Hospital and Fatmawati Hospital between September and October 2015. We sent the specimen for histopathological evaluation about numbers of positive lymph nodes and lymph node metastasis distribution. Based on the findings, stage classifications was done by TNM staging system and Japanese Classification, then we did agreement analysis

Results

We find more than twelve lymph nodes from every sample. Based on TNM staging system, there are 7 patients on stage II, 3 patients on stage IIIb and 5 patients on stage IIIc, meanwhile based on Japanese Classification, there is 7 patients on stage II, one patient at stage IIIa and 7 patients at stage IIIb. Analysis of agreement between both classification results Kappa coefficient 49.3% (Moderate category) with P-value 0.04

Conclusion

This preliminary study shows that agreement between both classification in determining sigmoid and rectal staging is within moderate category. Japanese classification is feasible to be used. Agreement accuracy may be obtained by collecting bigger samples

Key words: colorectal lymph node metastasis, Japanese classification, TNM System.

PENDAHULUAN

Salah satu penentu prognosis keganasan kolo-
 rektal (KKR) stadium klinis. Adanya metastasis
 pada Kelenjar Getah Bening (KGB) merupakan
 faktor prognosis penting terhadap *survival* dan
 juga menentukan kandidat pemberian terapi
 pascaoperasi.¹⁻⁹ Sistem penentuan stadium
 KKR yang menjadi standar saat ini adalah
 sistem Tumor Nodul Metastasis (TNM) dari
American Joint Conference on Cancer (AJCC)
 dan *TNM committee of the International Union*
Against Cancer (UICC). Sistem ini menggu-
 nakan jumlah KGB yang positif mengandung
 anak sebar tumor setelah melakukan penilaian
 terhadap sekurang-kurangnya 12 KGB dari
 spesimen organ pascaoperasi.^{4,10-12} Rekomen-
 dasi untuk menemukan sebanyak 12 KGB
 hanya didapatkan pada 20% kasus seperti yang
 disebutkan dalam penelitian internasional.
 Sebuah penelitian tahun 2005 yang dilakukan
 oleh Baxter dkk dalam *Journal of the National*
Cancer Institute menemukan bahwa suatu
 populasi 116.995 pasien dengan KKR, hanya
 37% pasien yang memiliki evaluasi terhadap 12
 KGB, faktor yang berpengaruh adalah peng-
 alaman dokter bedah dan patologi anatomik.⁹ Di
 Jepang, berbeda dengan sistem pada umum-
 nya, penentuan stadium klinis KKR berdasar-
 kan *Japanese Classification* (Klasifikasi Jepang=KJ),
 yaitu dengan melihat distribusi metastasis KGB
 yang bisa ditemukan di perikolika atau *inter-*
mediate atau dekat pangkal arteri mesenterika
 inferior.¹ Bila terdapat metastasis KGB di dekat
 pangkal arteri mesenterika inferior, maka sudah
 dianggap sebagai penyakit sistemik (stadium
 lanjut) dan memerlukan tatalaksanaan pasca-
 operasi serta memiliki prognosis lebih buruk.¹
 Beberapa penelitian menyokong distribusi meta-
 stasis KGB sebagai variabel prognostik penting,
 tetapi penggunaannya dalam aplikasi klinis belum
 luas karena berbagai kontroversinya.¹ Sampai
 saat ini, penggunaan sistem TNM lebih banyak
 dianut di seluruh dunia.

Berdasarkan uraian dalam latar bela-
 kang tersebut timbul pertanyaan apakah sistem
 KJ dapat dibandingkan dengan sistem baku
 TNM yang saat ini dipakai sebagai sistem
 standar di RSCM-RSF dalam menentukan
 stadium pada pasien keganasan sigmoid dan
 rektum ?

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian diagnosis
 potong lintang untuk mengetahui perbandingan
 antara distribusi metastasis KGB (Sistem KJ)
 dengan jumlah positif metastasis KGB (Sistem
 TNM) pada pasien keganasan kolon sigmoid dan
 rektum di Divisi Bedah Digestif, Departemen
 Ilmu Bedah FKUI-RSCM dan RSUP Fatmawati
 periode September-Oktober 2015 yang men-
 jalani tindakan pembedahan.

Kriteria inklusi: Semua pasien dengan
 diagnosis keganasan sigmoid dan rektum yang
 memenuhi kriteria keganasan kolon rekto-
 sigmoid dan dilakukan pembedahan sesuai SOP
 baik laparotomi maupun laparoskopik, hasil
 patologi anatomik adenokarsinoma.

Kriteria eksklusi: Pasien-pasien dengan
 riwayat pemberian kemoterapi atau radioterapi
 preoperatif. Pasien dengan batas reseksi yang
 tidak memenuhi SOP, tidak didapatkan 12 KGB
 di spesimen pada pemeriksaan histopatologi,
 pasien dengan *synchronous cancer* dan meta-
 stasis.

Besar sampel dihitung dengan rumus:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,11) (0,89)}{(0,1)^2}$$

n : 37 sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara
 primer dengan melakukan perlakuan (penanda-
 an lokasi KGB dan pencarian 12 buah KGB)
 terhadap spesimen organ yang diambil intra
 operasi pada pasien keganasan kolon rekto-
 sigmoid bekerja sama dengan Divisi Patologi
 Anatomik RSUPN-CM dan RSUP Fatmawati.
 Hasil yang didapat kemudian diklasifikasikan
 menurut kedua klasifikasi dan dianalisis tingkat
 kesesuaian dengan menggunakan SPSS 16
 (Koefisien Kappa).

Persetujuan etik didapatkan dari Komite
 Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran
 Universitas Indonesia.

HASIL

Penelitian ini berhasil mendapatkan 15 sampel
 dari 37 sampel yang direncanakan karena
 keterbatasan waktu. Sebanyak 7 pasien berasal
 dari RSCM dan 8 pasien berasal dari RS
 Fatmawati. Pasien tersebut menjalani pembe-
 dahan secara laparotomi atau laparoskopik dan

sebelumnya belum pernah menerima terapi adjuvan.

Penderita keganasan sigmoid dan rektum pada penelitian kami sebanyak 15 pasien dengan perbandingan pasien laki-laki sebanyak 9 pasien (60%) dan pasien perempuan sebanyak 6 pasien (40%). Sebanyak 15 pasien dalam penelitian kami, didapatkan median usia adalah 55 tahun.

Jumlah KGB yang didapatkan dari spesimen merupakan faktor prognostik independen terhadap *Overall Survival*. AJCC merekomendasikan sebanyak 12 KGB didapatkan dalam operasi kuratif keganasan kolorektal. Sebanyak 50% kasus tidak mendapatkan 12 KGB.^{4,10-12} Dalam penelitian kami, seluruh sampel didapatkan sebanyak 12 atau lebih KGB. Pencarian KGB pada mesokolon dan mesorektum dilakukan sendiri oleh dokter bedah bekerjasama dengan Bagian Patologi Anatomi FKUI-RSCM.

Penilaian stadium menurut sistem TNM didapatkan 3 grup pasien: stadium II sebanyak 7 pasien, stadium IIIb sebanyak 3 pasien dan stadium IIIc sebanyak 5 pasien. Penelitian ini tidak mendapatkan pasien dengan stadium IIIa menurut sistem TNM. Menurut KJ, didapatkan 3 grup pasien: stadium II sebanyak 7 pasien, stadium IIIa sebanyak 1 pasien dan stadium IIIb sebanyak 7 pasien.

Tabel Karakteristik Subyek.

Variabel	Data
Usia (tahun)	
Median	55
Kelamin, n (%)	
Laki-laki	9 (60%)
Perempuan	6 (40%)
Jumlah KGB, n (%)	
< 12	0 (0%)
≥ 12	15 (100%)
Stadium TNM, n (%)	
Kategori T	
T1	0 (0%)
T2	0 (0%)
T3	12 (80%)
T4a	0 (0%)
T4b	3 (20%)
Kategori N	
N0	7 (46,67%)
N1a	1 (6,67%)
N1b	0 (0%)
N1c	0 (0%)
N2a	4 (26,67%)
N2b	3 (20%)
Kategori M, n (%)	
M1a	0 (0%)
M1b	0 (0%)
Stadium TNM II	7 (46,67%)
Stadium TNM IIIa	0 (0%)
Stadium TNM IIIb	3 (20%)
Stadium TNM IIIc	5 (33,3%)
Klasifikasi Jepang, n (%)	
Kategori N	
N0	7 (46,67%)
N1	1 (6,67%)
N2	3 (20%)
N3	4 (26,67%)
Stadium II	7 (46,67%)
Stadium IIIa	1 (6,67%)
Stadium IIIb	7 (46,67%)

Perbandingan Stadium TNM dengan Klasifikasi Jepang.

Klasifikasi Jepang n (% dari total)	Sistem TNM n (% dari total)			P
	Stadium II	Stadium IIIa-b	Stadium IIIc	
Stadium II	7 (46,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,04
Stadium IIIa	0 (0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Stadium IIIb	0 (0%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	

Kappa: 49,3 %

Sebanyak 7 pasien diklasifikasikan stadium II menurut KJ dan sistem TNM. Kecocokan antara kedua sistem adalah 46,67 %. Sebanyak 1 pasien diklasifikasikan stadium IIIa menurut KJ dan stadium IIIa-b menurut TNM. Hal ini menunjukkan adanya 6,7% kecocokan antara kedua sistem klasifikasi. Sebanyak 2 pasien diklasifikasikan stadium IIIb menurut KJ dan stadium IIIc menurut sistem TNM. Hal ini menunjukkan adanya 13,3 % kecocokan antara kedua sistem klasifikasi.

Tingkat kecocokan antara dua klasifikasi sebesar 66,67%. Nilai koefisien Kappa sebesar 49,3% dengan nilai signifikansi (*p value*) sebesar 0,04. Nilai Kappa tersebut diinterpretasikan kesesuaian antara kedua klasifikasi tingkat sedang (*moderate agreement*). Hal ini juga dapat dipengaruhi jumlah sampel yang minimal. Tingkat kesesuaian antara kedua sistem klasifikasi belum pernah ada di jurnal manapun, sehingga kami tidak dapat membandingkannya dengan angka yang didapatkan oleh penelitian lain.

DISKUSI

Insidensi metastasis KGB pada pangkal arteri mesenterika inferior adalah antara 0,3% dan 8,7% pada pasien dengan keganasan sigmoid dan rektum. Pasien dengan metastasis KGB pada pangkal arteri mesenterika inferior dikaitkan dengan diferensiasi buruk, kategori T lanjut, invasi perineural atau limfovaskular, dan peningkatan CEA preoperatif.^{1,17,18} Penelitian ini menunjukkan ada 4 pasien yang memiliki distribusi metastasis KGB pada pangkal arteri dan semuanya diklasifikasikan stadium III lanjut (b/c) menurut Sistem TNM dan Klasifikasi Jepang.

Sebanyak 4 pasien diklasifikasikan stadium IIIa-b menurut sistem TNM dan stadium IIIb menurut KJ. Hal ini menunjukkan ketidakcocokan antara kedua sistem klasifikasi. Hal yang sama terjadi pada 1 pasien yang diklasifikasikan stadium IIIc menurut sistem TNM dan stadium IIIa menurut KJ.

Penelitian pendahuluan ini hanya memiliki 15 sampel sehingga sulit menarik kesimpulan mengenai analisis kesesuaian antara kedua sistem klasifikasi. Sampel tersebut semuanya merupakan stadium IIIb atau IIIc menurut klasifikasi TNM, hal ini dikarenakan pasien-pasien keganasan rektosigmoid yang datang berobat memang dalam progresifitas lanjut. RSCM sebagai pusat rujukan (Rumah Sakit Tersier) jarang memiliki pasien dengan stadium awal keganasan rektosigmoid. Menurut data epidemiologi yang pernah dilakukan di RSCM, pasien keganasan kolorektal terbanyak berada dalam stadium III (44,4%) diikuti stadium IV (24%). Penyebabnya adalah terlambatnya pasien untuk berobat, ketidaktahuan mengenai tingkat bahaya penyakitnya, terlambatnya diagnosis dari dokter, dan kekurangan fasilitas.²⁵

KESIMPULAN DAN SARAN

Dalam studi pendahuluan ini didapatkan kesesuaian dengan kategori sedang antara Sistem TNM dengan sistem Klasifikasi Jepang dalam menentukan stadium keganasan sigmoid dan rektum sehingga dapat menjadi salah satu pertimbangan dalam menentukan stadium di samping Sistem TNM. Diperlukan sampel yang lebih besar dalam meningkatkan akurasi analisis dengan cara mengambil sampel dari pusat kesehatan lain (*multicenter*), terutama RS layanan primer atau sekunder, untuk mendapatkan lebih banyak sampel keganasan sigmoid

dan rektum pada stadium IIIa, mengingat di RSCM didominasi oleh stadium IIIb atau IV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Huh JW, Kim YJ, Kim HY. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg.* 2012; 255: 70-8.
2. Sugimoto K, Kawai M, Takehara K, Tashiro Y, Munakata S, Nagayasu K, *et al.* The validity of predicting prognosis by the number of lymph node metastases in node-positive colon cancer. *Open J Gastroenterol.* 2013; 3: 217-22.
3. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The emerging issue of ratio of metastatic to resected lymph nodes in gastrointestinal cancers: An overview of literature. *EJSO.* 2011; 37: 836-47.
4. Schumacher P, Dineen S, Barnett C, Fleming J, Anthony T. The metastatic lymph node predicts survival in colon cancer. *Am J Surg.* 2007; 194: 827-32.
5. Shia J, Wang H, Nash GM, Klimera DS. Lymph node staging in colorectal cancer: Revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *Am Coll Surg.* 2012; 214: 348-55.
6. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, *et al.* Number of lymph nodes retrieved is an important determinant of survival of patients with stage II and stage III colorectal cancer. *Jap Clin Oncol.* 2012; 42: 29-35.
7. Akagi Y, Kansakar R, Shirouzu K. The prognostic significance of number of lymph node metastasis in colon cancer-based on japanese techniques of resection and handling of resected specimens. In: Eltarh R (ed). *Colorectal cancer-from prevention to patient care.* Croatia: Intech; 2012. p 509-20.
8. Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer. *Surg.* 2006 ; 139: 516-22.
9. Leung AM, Scharf AW, Vu HN. Factors affecting number of lymph nodes harvested in colorectal cancer. *J Surg Res.* 2009; 168: 224-30.
10. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and

- recent advances. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 8515-26.
11. Willaert W, Mareel M, Putte DV, Nieuwenhove YV, Pattyn P, Ceelen W. Lymphatic spread, nodal count, and the extent of lymphadenectomy in cancer of the colon. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40: 405-13.
 12. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, *et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133: 1539-51.
 13. Ishiguro M, Higashi T, Watanabe T, Sugihara K. Changes in colorectal cancer care in Japan before and after guideline publication: a nationwide survey about D3 lymph node dissection and adjuvant chemotherapy. *J Am Coll Surg.* 2014; 218: 969-77.
 14. Janout V, Kollarova H. Epidemiology of colorectal cancer. Czech: Palacky University; 2001.
 15. Mukai M, Kishima K, Fukumitsu H, Sekido Y, Izumi H, Hoshikawa T, *et al.* Is the T1/2N1 (≤ 3 nodes) category actually stage IIIA (TNM)/IIIA (KJ) in patients with primary colorectal cancer? *Oncol Reports.* 2011; 26: 209-14.
 16. Burroughs SH, Williams GT. Examination of large intestine resection specimens. *J Clin Path.* 2000; 53: 344-9.
 17. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. Yasutomi M, editor. Tokyo: Kanehara & Co; 1997.
 18. Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, Desiderio J, Vettoretto N, Parisi A, *et al.* High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. *Surg Oncol.* 2012; 21: 111-23.
 19. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, *et al.* Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Japanese Soc Clin Onc.* 2015; 20: 207-39.
 20. Shida H, Ban K, Matsumoto M, Masuda M, Imanari T, Machida T, *et al.* Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35: 1046-50.
 21. Ueno H, Mochizuki H, Akagi Y, Kusumi T, Yamada K, Ikegami M, *et al.* Optimal colorectal cancer staging criteria in TNM classification. *Am Soc Clin Onc.* 2012; 30: 1519-26.
 22. Gao P, Song YX, Wang ZN, Xu YY, Tong LL, Sun JX, *et al.* Is the prediction of prognosis not improved by the seventh edition of the TNM classification for colorectal cancer? Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2013; 13: 123-9.
 23. KJ of Colorectal Carcinoma. Tokyo, Japan: Kanehara & Co; 2006. Cited on: April 6th 2015. Available from: (<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/catalog/9784307202442>)
 24. Dahlan MS. Analisis Penelitian Diagnostik. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
 25. Basir I, Kristianto Y. Evaluasi epidemiologi keganasan kolorektal di RSCM periode 2000-2010. FKUI-RSCM. Juni 2011.